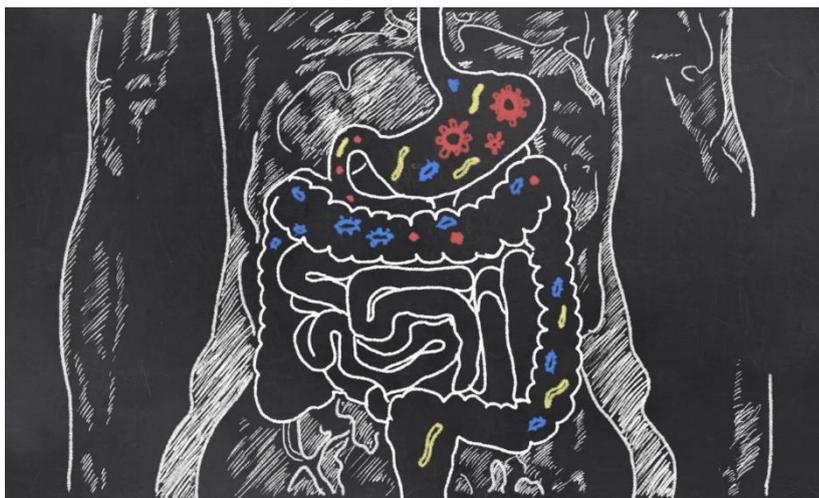


Emiliano Caputo



L'impatto dell'Attività Fisica sul Microbiota Intestinale

INDICE

INTRODUZIONE	pag 4
IL MICROBIOTA.....	pag 5
SVILUPPO DEL MICROBIOTA.....	pag 7
FATTORI CHE INFLUENZANO IL MICROBIOTA.....	pag 9
FUNZIONI DEL MICROBIOTA.....	pag 12
DIETA E MICROBIOTA.....	pag 13
MICROBIOTA E ATTIVITA' FISICA.....	pag 15
MECCANISMI D' INTERAZIONE.....	pag 17
INTENSITA' DELL'ESERCIZIO FISICO E SALUTE INTESTINALE.....	pag 21
TEST GENETICO MICROBIOTA INTESTINALE.....	pag 24
CONCLUSIONI	pag 36
BIBLIOGRAFIA.....	pag 37

ABSTRACT

Una regolare attività fisica offre molti benefici per la salute, proteggendo dallo sviluppo di malattie croniche e migliorando la qualità della vita. Alcuni dei meccanismi con cui l'attività fisica garantisce questi effetti sono la promozione di uno stato anti-infiammatorio, il rafforzamento della funzione neuromuscolare e l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Recentemente, è stato proposto che l'esercizio fisico è in grado di modificare il microbiota intestinale, e quindi questo potrebbe essere un altro fattore con cui l'esercizio promuove il benessere, giacché il microbiota intestinale sembra essere strettamente correlato alla salute e alla malattia.

INTRODUZIONE

Il microbiota intestinale è il nome con il quale è identificato l'insieme dei microorganismi presenti nel tubo digerente dell'uomo che hanno un ruolo fondamentale per la vita umana. E' composto di un numero di batteri pari a 6 volte il totale delle cellule che compongono l'intero corpo umano e da almeno quattro milioni di tipi di batteri diversi. Tra le molteplici funzioni del microbiota troviamo quello di favorire la biodisponibilità di alcuni nutrienti e la metabolizzazione delle calorie, sintetizzare diverse vitamine, regolare l'espressione del sistema immunitario nella mucosa intestinale, sostenere la peristalsi intestinale, proteggere la mucosa intestinale dalle aggressioni di microrganismi patogeni, prevenendo così la comparsa di molte infezioni. Recenti studi dimostrano che i batteri possono addirittura incidere sugli stati d'animo e i comportamenti umani, stimolando a livello intestinale la produzione di sostanze che raggiungono e condizionano il Sistema Nervoso Centrale. Fattori interni ed esterni possono determinare Disbiosi, con alterazioni anche importanti del microbiota. Fra questi fattori vi sono squilibri dietetici, stress psico-fisici, stili di vita non equilibrati e un uso incongruo di farmaci. Recenti ricerche indicano come un'appropriata attività fisica, alimentazione e stili di vita corretti possono tuttavia garantire la presenza di un microbiota fisiologico sano e funzionale a mantenere in buona salute l'intero organismo umano.

Lo scopo di questo lavoro è di rivedere i recenti studi sulla modificazione del microbiota intestinale attraverso l'attività fisica, proponendo diversi meccanismi con cui l'esercizio fisico potrebbe causare cambiamenti sul microbiota intestinale. Nello specifico, saranno analizzati i meccanismi d'interazione tra l'attività fisica e il microbiota intestinale e come le diverse intensità di lavoro nell'esercizio fisico influenzano la salute intestinale.

IL MICROBIOTA

Il microbiota umano è definito come «*l'insieme dei microrganismi che in maniera fisiologica, o talvolta patologica, vivono in simbiosi con il corpo umano*» (1). Questa popolazione microbica è concentrata perlopiù nel tratto intestinale. Tutto il corpo però, tranne il cervello e il sistema circolatorio, secondo recenti stime ospitano un totale di circa 38.000 miliardi di batteri (2).

I microbi che sono presenti sulla superficie corporea e negli organi dell'ospite, sono rappresentati da tre principali domini. I batteri, gli archea e in misura minore, i funghi (sono stati identificati più di 45000 filotipi di batteri e archea, il 90% dei quali non sono coltivabili in laboratorio; questo perché la maggior parte di questi batteri sono anaerobi obbligati, cioè vive in assenza di ossigeno). Inoltre, alcuni studi recenti, hanno evidenziato che nel corpo umano sono presenti anche dei virus, in particolare dei batteriofagi.

I microbi si possono trovare principalmente in cinque regioni "calde": pelle, naso, cavità orale, tratto gastrointestinale e nel tratto urogenitale. Questi microbi sono presenti sin dalla nascita. Esiste, però, la condizione nella quale alcuni microbi possono essere introdotti all'interno del nostro corpo, per esempio attraverso una ferita oppure attraverso dei cibi deteriorati. Quando i microrganismi sono introdotti dall'esterno, incontrano, secondo l'organo in cui vanno a risiedere, le specie microbiche residenti.

La regione che ne ha in minore quantità è l'occhio e, man mano che si procede verso l'intestino, si trovano fino a 1 kg di cellule batteriche (10^{14} il numero di batteri che lo colonizzano), caratteristica per la quale gli esseri umani sono considerati dei superorganismi.

Organ	Associated microflora (grams wet weight)
Eyes	1
Nose	10
Mouth	20
Upper respiratory tract	20
Vagina	20
Skin	200
Intestines	1000

Tabella 1. Numero di batteri che colonizzano il nostro intestino

Per quanto riguarda le specie batteriche che costituiscono il microbiota intestinale, ne sono state identificate più di 500 specie. Il 65% è costituito dai Firmicutes, il 23% da Bacteroides, l'8% da Proteobacteria e il 3% da Actinobacteria. Questo comporta, non solo una diversa quantità per quanto riguarda le specie microbiche nel nostro organismo, ma anche una diversa distribuzione di queste cellule batteriche nel nostro tratto gastrointestinale.

Lo stomaco ad es. possiede la minore quantità di cellule batteriche, (da 0 a 10^2), caratterizzato da *Lactobacillus*, *Candida*, *Streptococcus* e *Helicobacter pylori*. Un'alterazione nella quantità di questi batteri che risiedono nell'intestino dell'ospite, può dare determinate patologie; per esempio l'*Helicobacter pylori* è l'agente eziologico dell'ulcera duodenale e si pensa anche del cancro gastrico. Nello stomaco sono presenti meno cellule batteriche per la presenza di un pH acido, che impedisce la crescita di alcuni batteri intestinali, mentre nel colon, per un aumento del pH, è presente una maggiore quantità di batteri.

Nel colon si possono trovare *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* ed *Enterobacteriaceae*. In questa sede sono presenti soprattutto dei batteri anaerobi obbligati, questo perché c'è assenza di ossigeno, poiché consumato da alcuni batteri aerobi come, ad esempio, l'*Escherichia coli*, che fa sì che il colon sia un ambiente privo di ossigeno.

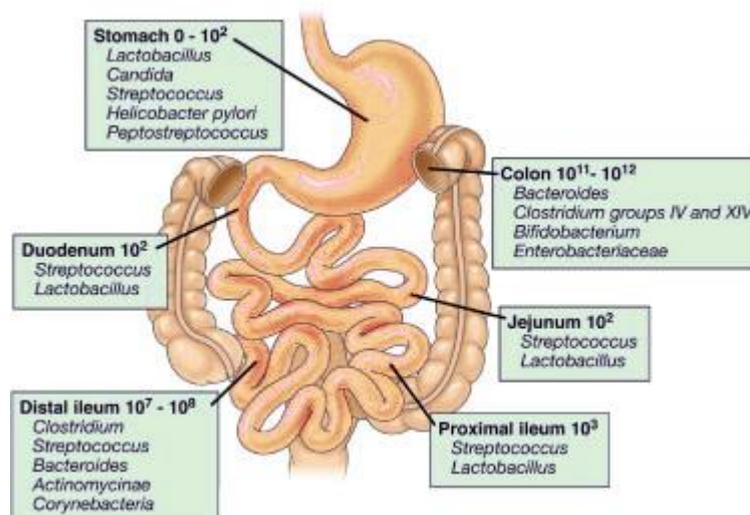


Immagine 1. Distribuzione dei microbi nei vari distretti intestinali

Le specie microbiche che caratterizzano maggiormente l'intestino sono i *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (3):

I Firmicutes, che rappresentano il 65% delle specie batteriche nell'intestino. Sono dei batteri Gram positivi a basso contenuto di guanina e citosina. Ne sono stati identificati 250 generi. Appartengono ai Firmicutes: Clostridium, Lactobacillus, Streptococcus e Staphylococcus.

I Bacteroides, che sono un gruppo eterogeneo di batteri Gram negativi. Possono essere aerobi e anaerobi, in altre parole possono vivere in presenza o in assenza di ossigeno. Ne sono stati identificati circa venti generi.

Appartengono ai Bacterioides: B.gengivalis, B.thetaimicron, B.vulgatus, ecc.

Nel colon c'è anche la presenza di Bifidobatteri e di Lattobacilli. Sono sempre dei batteri Gram positivi, ma i Bifidobatteri sono degli anaerobi obbligati, cioè vivono in assenza di ossigeno, mentre i Lattobacilli sono degli anaerobi facoltativi, possono quindi crescere anche in presenza di ossigeno.

SVILUPPO DEL MICROBIOTA

Esiste una biodiversità microbica secondo l'età che è considerata.

Alla nascita sono presenti soprattutto Escherichia e, nei primi mesi, Lactobacillus e Bifidobacterium in maggiore quantità. Se l'allattamento avviene al seno, ci sarà prevalentemente la crescita di Bifidobatteri e, in misura minore, di Bacteroides e Clostridia. Nel caso di un allattamento artificiale, oltre alla prevalenza di Bifidobatteri, saranno presenti Clostridium difficile ed Escherichia coli.

Con il cambiamento della dieta del neonato avviene l'insorgenza di Bacteroides, diminuisce la crescita di Escherichia e rimangono costanti, invece, i Lactobacillus.

In età adulta il microbiota intestinale umano è caratterizzato soprattutto da Bacteroides, in misura minore da Escherichia e Lactobacillus e rimane costante la quantità di Bifidobacterium. Per quanto riguarda l'età anziana, i Bifidobacterium diminuiscono di quantità, mentre aumentano Escherichia e Lactobacillus.

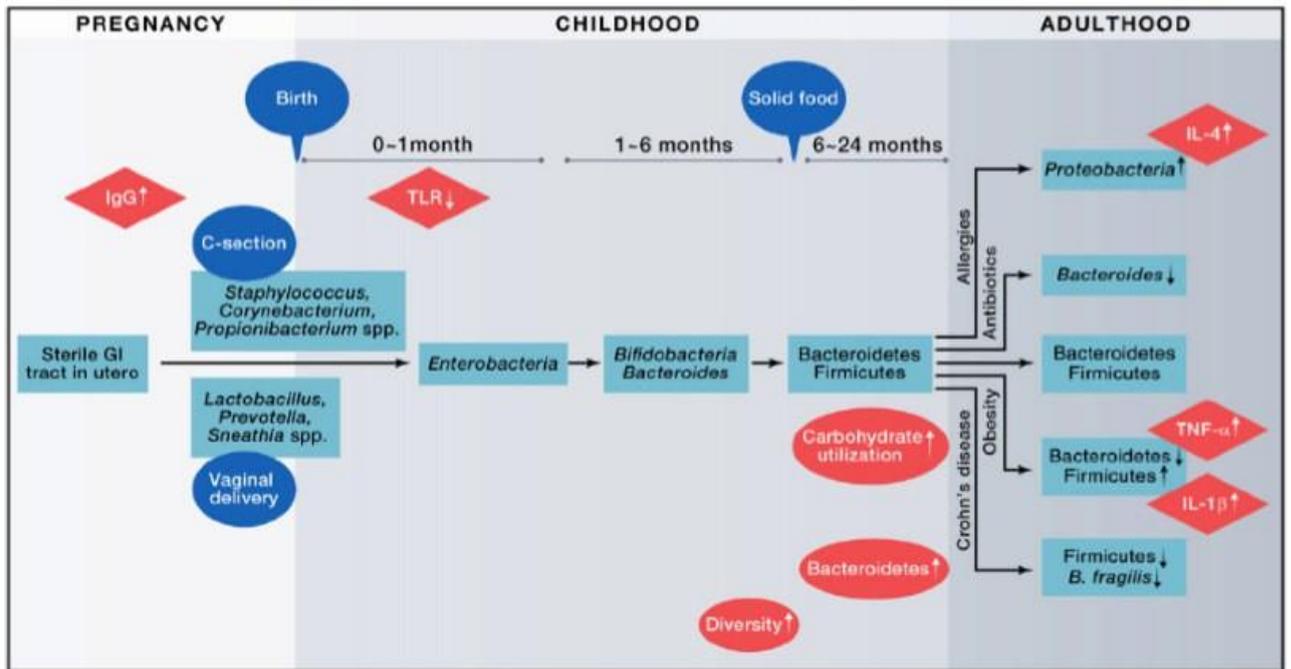


Immagine 2. Sviluppo del microbiota

Il tratto gastrointestinale del feto è sterile fino alla nascita, dopodiché il neonato è rapidamente colonizzato (4). Secondo il tipo di parto, le comunità iniziali tendono verso una “configurazione” cutanea (taglio cesareo) o vaginale (parto vaginale). Durante le prime settimane di vita, c'è una ridotta attività dei TLR (Toll-like receptors), permettendo così la necessaria formazione di una comunità batterica stabile nell'intestino. Man mano che il bambino cresce e con l'introduzione di cibi solidi, la diversità del microbiota aumenta e la comunità converge verso uno stato simile a un adulto. Allo stesso tempo, il sistema immunitario "impara" a distinguere tra batteri commensali e patogeni. Nell'età adulta, si ottiene una composizione comunitaria relativamente stabile (ma variabile tra individui diversi), dominata principalmente da Bacteroides e Firmicutes. Diverse malattie sono caratterizzate da cambiamenti rilevanti nel microbiota e nella produzione di citochine.

FATTORI CHE INFLUENZANO IL MICROBIOTA

Altri fattori fondamentali influenzano il microbiota, come la genetica, la nutrizione, l'attività fisica, stile di vita (urbano o rurale), la posizione geografica, operazioni chirurgiche, fumo, stress e depressione.

Uno dei principali fattori che possono perturbare la composizione del microbiota è l'uso di antibiotici. Gli antibiotici hanno un profondo effetto sul microbiota e il loro uso eccessivo è legato a un aumento degli agenti patogeni resistenti agli antibiotici. Poiché la consolidata comunità batterica dell'intestino si rimodella dopo il trattamento con antibiotici, vi è una ridotta resistenza alla colonizzazione, consentendo ai microbi estranei di superare i batteri commensali per provocare cambiamenti permanenti nella struttura del microbiota e nei vari stati patologici. Il trattamento antibiotico distrugge drammaticamente sia l'equilibrio microbico a breve che a lungo termine, comprese le diminuzioni della ricchezza e della diversità della comunità. Gli effetti esatti e il tempo di recupero del microbiota dopo la somministrazione di antibiotici sembrano essere dipendenti dall'individuo, un probabile effetto della variazione interindividuale nel microbiota prima del trattamento (5).

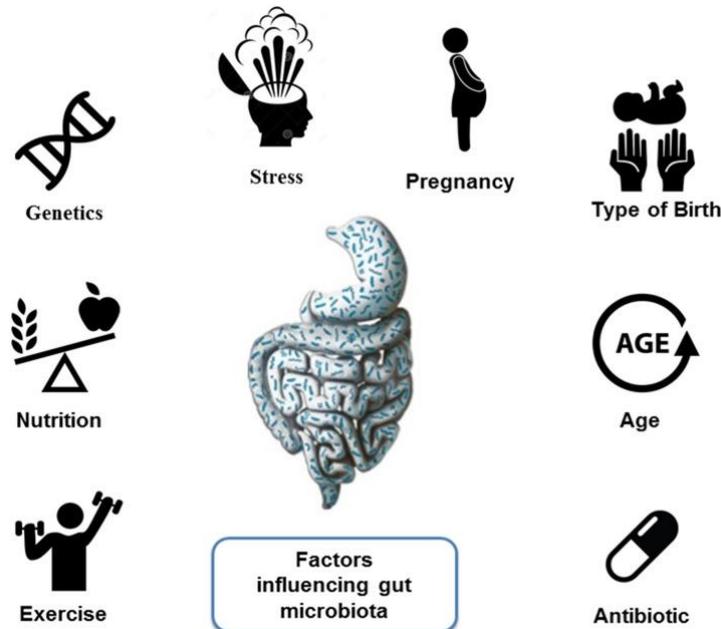


Immagine 3. Fattori che influenzano il microbiota intestinale (15).

Recenti studi hanno suggerito che la predisposizione alla malattia può, almeno in parte, essere determinata *in utero*. L'esposizione materna agli stimoli ambientali, in particolare i microbi durante la gravidanza, sembra giocare un ruolo importante nel funzionamento immunitario postnatale e, in particolare, nel successivo sviluppo di malattie allergiche (6-7). Schaub *et al.* hanno dimostrato che le madri esposte alle fattorie e agli animali da fattoria durante la gravidanza avevano meno probabilità di avere bambini che sviluppavano allergie e asma (8). Queste esposizioni prenatali hanno avuto un impatto sulla risposta immunitaria e sono state associate a un aumento del numero e della funzione delle cellule T regolatrici nel sangue cordonale (Treg), che sono legate alla secrezione di citochine Th2 inferiore (aumento della secrezione di citochine Th2 è una caratteristica di una risposta allergica). Gli autori hanno ipotizzato che l'esposizione materna prenatale ai microbi associati alla fattoria potesse fornire una forma d'immunoterapia naturale, potenzialmente modellando lo sviluppo immunitario del bambino durante il periodo gestazionale. Il lavoro di Ege e colleghi (6) fornisce ulteriore supporto a questa ipotesi, dimostrando che i bambini le cui madri erano state esposte alle stalle durante il loro periodo prenatale, esibivano livelli di espressione più elevati delle componenti immunitarie innate, recettore Toll-like (TLR2, TLR4 e CD14), che riconosce e facilita specificamente la risposta a batteri Gram-positivi e Gram-negativi. Inoltre, gli autori hanno dimostrato che questa risposta era dose-dipendente; per ogni specie in più associata alla fattoria incontrata dalla madre, i livelli di espressione sono aumentati di 1,16 volte.

Le esposizioni protettive prenatali non sembrano limitate agli animali da allevamento; l'esposizione materna prenatale agli animali domestici (cani e gatti) ha anche dimostrato di proteggere dallo sviluppo di malattie allergiche (7-9-10) e s'ipotizza che questa protezione sia, come nel caso di esposizioni di animali da fattoria, mediata da microbi. L'esposizione dell'animale domestico è associata a livelli più bassi di IgE nel sangue del cordone ombelicale (10), che è particolarmente pertinente dato il ruolo cruciale che le IgE svolgono nel funzionamento del sistema immunitario fetale (11) e che livelli elevati di IgE nel sangue del cordone ombelicale sono stati in precedenza associati al successivo sviluppo di disturbi allergici (12-13).

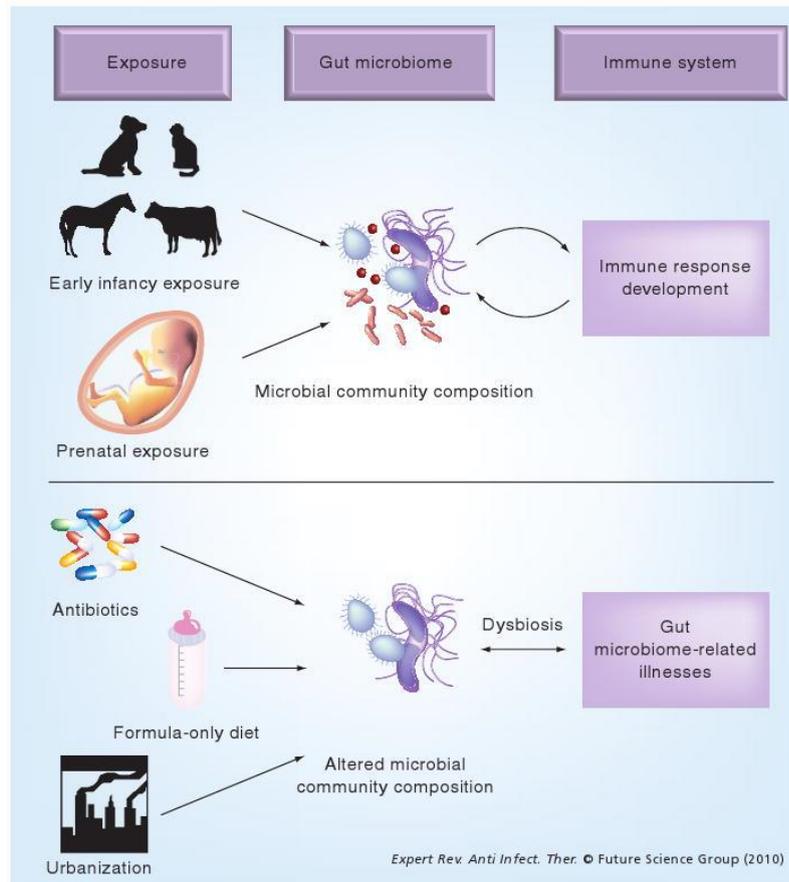


Immagine 4. Fattori che influenzano il microbioma intestinale del bambino e lo sviluppo immunitario precoce.

FUNZIONI DEL MICROBIOTA

Il microbiota intestinale svolge varie funzioni importanti per la salute dell'ospite. Il microbiota intestinale è essenziale per la motilità del tratto gastrointestinale, facilitando la peristalsi, ed è coinvolto nella fortificazione della barriera e nel mantenimento della sua omeostasi (14). Ciò è stato dimostrato dal fatto che il riconoscimento dei batteri commensali da parte dei recettori toll-like (TLR) è necessario per stimolare la proliferazione delle cellule epiteliali, proteggendo la superficie epiteliale dalla lesione intestinale. Inoltre, le cellule di Paneth, che sono cellule secretorie dell'epitelio dell'intestino tenue, percepiscono i batteri enterici attraverso l'attivazione di TLR e innescano l'espressione di vari fattori antimicrobici. Ciò consente di esercitare un controllo sulla penetrazione della barriera intestinale da parte di batteri patogeni. Il microbiota è anche correlato allo sviluppo del tessuto linfatico associato all'intestino (GALT), al sistema immunitario ospite che stimola la secrezione di IgA e inibisce la colonizzazione del GIT da parte dei patogeni. Inoltre, il microbiota svolge funzioni protettive attraverso la competizione con agenti patogeni per nutrienti e recettori e la produzione di molecole antimicrobiche per evitare la colonizzazione da parte di patogeni. Attraverso ligandi da batteri commensali (come lipopolisaccaride, LPS), il microbiota intestinale influenza lo sviluppo e la funzione del sistema immunitario della mucosa. Il sistema immunitario innato può anche riconoscere i microbi potenzialmente patogeni attraverso l'identificazione dei TLR di particolari molecole chiamate pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP). Questo porta a un aumento dei livelli di citochine e attivazione delle cellule T che sono necessarie per adeguate risposte immunitarie ai patogeni. Il microbiota ha anche importanti effetti sulle funzioni metaboliche. Può fermentare residui dietetici non digeribili che producono acidi grassi a catena corta (SCFA, come n-butirato, acetato e propionato) che, a loro volta, possono modulare il bilancio energetico ospite aumentando la disponibilità di nutrienti. Gli SCFA, secreti nel lume intestinale, superano la barriera epiteliale e sono rilasciati nel flusso sanguigno. In questo modo raggiungono diversi organi e possono essere utilizzati come substrati per il metabolismo energetico; le cellule epatocitarie, in particolare, usano propionato per la gluconeogenesi. Gli SCFA sono coinvolti nell'asse dell'intestino cervello, stimolando il rilascio del peptide YY (PYY) e della 5-idrossitriptamina (5-HT). Agiscono anche come molecole di segnalazione per regolare le

risposte immunitarie e infiammatorie. Ad esempio, il n-butirrato regola la funzione e la migrazione dei neutrofili, aumenta l'espressione delle proteine a giunzione stretta negli epitelii del colon, riduce la permeabilità della mucosa e inibisce le citochine infiammatorie. Oltre alla produzione di SCFA, le specie batteriche del microbiota intestinale sintetizzano glicani, amminoacidi e vitamine (ad es. K, B12, biotina, folato e tiamina), partecipando così al metabolismo ospite.

DIETA E MICROBIOTA

Grazie agli studi di metagenomica è stato dimostrato che la composizione del microbiota intestinale umano cambia nelle varie popolazioni, a seconda che siano considerate le popolazioni occidentali o quelle del sud-est asiatico. Quest'ultima, per esempio, ha minore rischio d'insorgenza di alcune patologie infiammatorie croniche intestinali, come l'IBD, o l'insorgenza di tumori, questo perché, nella loro dieta sono presenti molecole antiossidanti, come aglio, zenzero e i semi di soia che impediscono, la proliferazione cellulare e l'infiammazione cronica nelle cellule intestinali.

A differenza della dieta del sud-est asiatico, in quella occidentale, è stato calcolato che circa il 75% del cibo introdotto, ha un limitato oppure nessun beneficio sul microbiota intestinale, caratterizzato da proteo-tossine, cioè da proteine che possono avere un'attività simile a quella delle endotossine batteriche, quindi che portano a un effetto negativo sulla salute; questo dovuto anche al consumo eccessivo di carboidrati raffinati. Questi sono digeriti soltanto nella parte superiore del nostro intestino, dove non vi è la presenza del microbiota intestinale umano. Il consiglio degli esperti è quindi, quello di aumentare il consumo di eco-biologici, come la curcumina, polifenoli come il resveratrolo, fibre vegetali, probiotici e prebiotici, proprio per avere una prevenzione e cure palliative, soprattutto nei bambini e negli anziani, un'attività preventiva nelle patologie infiammatorie croniche intestinali, oppure nel caso dei tumori.

Anche alcuni micronutrienti, come le vitamine A e la E, ferro, zinco e selenio possono avere un effetto benefico sul microbiota.

Un beneficio per il nostro microbiota intestinale avviene tramite l'introduzione nella dieta delle fibre. Dalla fermentazione delle fibre, si ha la produzione di acidi grassi a catena corta, come butirrato, acetato e propionato. Questi acidi grassi a catena corta portano a una diminuzione del pH a livello intestinale, a un cambiamento nella crescita dei batteri intestinali, un aumento della biomassa e a un'accelerazione del tempo di transito intestinale. Oltre agli acidi grassi a catena corta si possono formare anche dei gas, come il metano, l'idrogeno e l'anidride carbonica. L'accumulo di questi gas, determinato da un aumentato apporto di fibra, può determinare l'insorgenza di alcune patologie, o peggiorare la sindrome del colon irritabile.

Le fibre, secondo la composizione chimica e se sono fermentabili o solubili, sono suddivise in carboidrati a catena corta e carboidrati a catena lunga.

I carboidrati a catena corta sono i frutto-oligosaccaridi (FOS) e galatto-oligosaccaridi (GOS), sono molto fermentabili nella parte inferiore del nostro intestino. Si possono ritrovare in alcuni legumi, nella cipolla e nell'aglio; queste fibre portano a una maggiore produzione di acidi grassi a catena corta, i quali garantiscono una crescita selettiva di alcuni batteri nel nostro intestino, come i Bifidobatteri. Data l'elevata fermentabilità, l'effetto collaterale è un'elevata produzione di gas, quindi non sono consigliati nel trattamento della sindrome del colon irritabile.

I carboidrati a catena lunga (molto fermentabili come l'amido resistente), sono fermentati nel colon prossimale e producono acidi grassi a catena corta come il butirrato; la produzione di gas, in questo caso è moderata.

MICROBIOTA E ATTIVITÀ FISICA

Nonostante la grande variazione interindividuale nella composizione microbica del tratto gastro intestinale (GIT), la sua riduzione o alterazione è associata a effetti negativi sulla salute. D'altra parte, un aumento della diversità della popolazione intestinale migliora le funzioni metaboliche e immunologiche.

L'esercizio fisico eseguito alle dosi raccomandate dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) si traduce in un miglioramento della forma fisica, migliorando la qualità della vita (15). L'esercizio è inteso come uno strumento utile per prevenire le malattie e migliorare la prognosi. Le malattie in cui l'esercizio favorisce un effetto benefico includono il cancro alla prostata e alle ovaie, le malattie cardiovascolari, il diabete e disturbi legati allo stress come ansia e depressione. I meccanismi con cui l'esercizio ha un effetto benefico sulla salute sono numerosi: sull'asse HPA, promozione di uno stato anti-infiammatorio e aumento della neuro plasticità.

È interessante notare che l'esercizio fisico può determinare i cambiamenti nella composizione microbica intestinale giocando un ruolo positivo nell'omeostasi e nella regolazione dell'energia (14). L'esercizio a bassa intensità può influenzare il GIT riducendo il tempo di evacuazione transitoria e quindi il tempo di contatto tra gli agenti patogeni e lo strato di muco gastrointestinale. Di conseguenza, sembra che l'esercizio abbia effetti protettivi, riducendo il rischio di cancro al colon, diverticolosi e malattie infiammatorie intestinali. Inoltre, anche in presenza di una dieta ricca di grassi, l'esercizio fisico può ridurre l'infiltrato infiammatorio e proteggere la morfologia e l'integrità dell'intestino. Una dieta ricca di grassi, accompagnata da comportamento sedentario, porta a un aumento della larghezza dei villi a causa d'infiltrati plasmacitoidi e linfocitari. L'esercizio ha impedito questi cambiamenti morfologici riducendo l'espressione della cicloossigenasi 2 (Cox-2) nell'intestino prossimale e distale. Viceversa, sembra che l'esercizio di resistenza determini una variazione nel GIT a causa della riduzione del flusso sanguigno splancnico, fino all'80% dei livelli basali, con conseguenti effetti di tossicità. Questa riduzione dipende dall'aumento della resistenza arteriosa nel letto vascolare splancnico, secondaria all'aumento del contributo del sistema nervoso simpatico. L'esercizio prolungato determina anche un aumento della permeabilità intestinale, compromettendone la funzione e causando una traslocazione batterica dal colon.

Le prime prove sugli effetti dell'esercizio volontario del microbiota intestinale derivano da osservazioni di Matsumoto e colleghi. Gli autori hanno riferito che, nei ratti, l'esercizio volontario della corsa determinava una variazione nella composizione del microbiota, un aumento della concentrazione di n-butirrato e un aumento del diametro del cieco. Poiché n-butirrato protegge contro il cancro del colon e, l'IBD, influenza l'attivazione cellulare di NF-B, Matsumoto et al. hanno proposto che l'aumento di n-butirrato è coinvolto nella riduzione del rischio di malattie del colon associate all'esercizio fisico. Inoltre, Evans et al. hanno dimostrato che, nei topi obesi - indotti attraverso l'alimentazione ad alto contenuto di grassi, l'esercizio fisico può prevenire l'obesità e induce cambiamenti nella percentuale dei maggiori phyla batterici. Inoltre, Evans et al. hanno riscontrato che la distanza totale percorsa era inversamente correlata con i rapporti Bacteroidetes-Firmicutes. Gli autori hanno suggerito che l'esercizio svolge un ruolo importante nella prevenzione dell'obesità indotta dalla dieta producendo una composizione microbica simile ai topi magri. Risultati simili sono stati trovati da Campbell et al. che hanno dimostrato che l'esercizio manifestava un microbioma unico indipendentemente dalla dieta. Inoltre, Campbell et al. hanno suggerito che nei topi esercitati ci sono batteri legati a *Faecalibacterium prausnitzii* che possono proteggere il tubo digerente producendo butirrato. D'altro canto, l'associazione tra restrizione alimentare ed esercizio fisico sembra determinare una diminuzione dei batteri benefici e un aumento dei batteri che causano disturbi della barriera mucosa intestinale. Inoltre, i livelli sierici di leptina mostrano una correlazione positiva con la quantità di *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e una correlazione negativa con la quantità di *Bacteroides* e *Prevotella*. I livelli sierici di grelina mostrano una correlazione inversa con questi batteri. Queste serie di prove dimostrano che lo stato nutrizionale e l'esercizio influenzano il microbiota intestinale e che esso è associato con l'appetito. Gli autori hanno osservato che quando l'esercizio ha avuto inizio nel periodo giovanile ha modificato vari phyla con un aumento di Bacteroides e una diminuzione di Firmicutes. Inoltre, l'esercizio dei giovani, rispetto a quello degli adulti, ha modificato più generi e portato a un aumento della massa magra. Questi dati suggeriscono che l'esercizio precoce della vita può influenzare la composizione del microbiota intestinale stimolando lo sviluppo di batteri in grado di determinare cambiamenti adattativi nel metabolismo ospite. Inoltre, l'esercizio iniziato all'inizio della vita può favorire lo

sviluppo ottimale della funzione cerebrale, promuovendo specie microbiche che migliorano la salute.

MECCANISMI D' INTERAZIONE

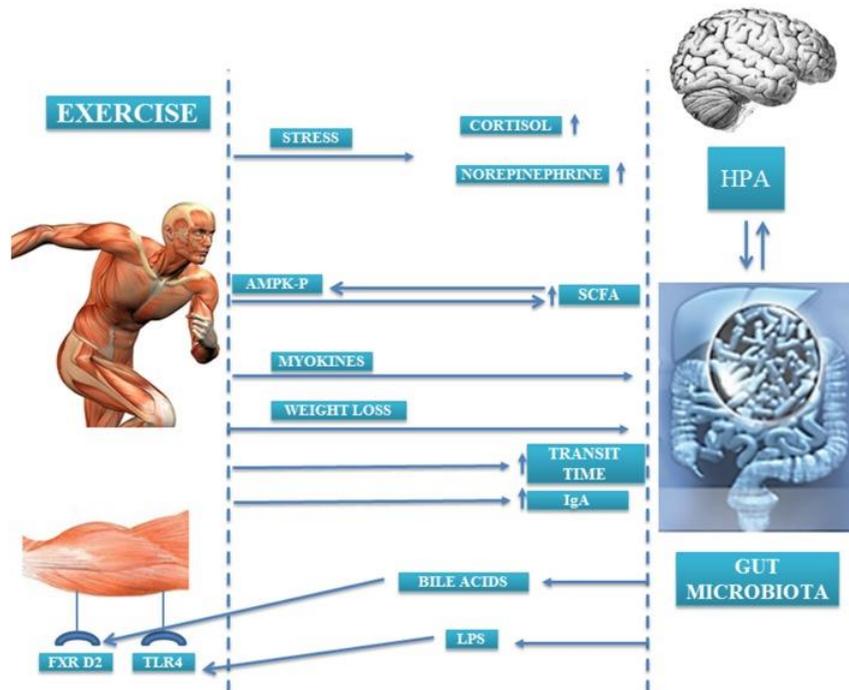


Immagine 5. Meccanismi d'interazione tra attività fisica e microbiota intestinale.

Uno dei fattori con cui l'esercizio fisico può causare cambiamenti nel microbiota intestinale è la modifica del profilo degli acidi biliari (15). Diversi studi hanno trovato una relazione inversa tra la quantità di acidi biliari fecali e l'attività fisica, e questa relazione diventa più forte con l'intensificarsi dell'attività fisica. In generale, gli acidi biliari hanno un effetto antimicrobico, ma non tutti nella stessa misura, quindi a seconda del profilo degli acidi biliari e della loro concentrazione possono esercitare una pressione selettiva su alcuni gruppi batterici, favorendo la presenza di alcuni e riducendo quella di altri batteri gruppi. Infatti, nei ratti la cui dieta è stata

integrata con acido colico, è stato osservato un grande cambiamento nel profilo del microbiota sia nella diversità sia nella composizione, con conseguente aumento del phylum di *Firmicutes* (principalmente classe *Clostridia*) e diminuzione del phylum di *Bacteroides*. Inoltre, il microbiota è in grado di sintetizzare i cosiddetti acidi biliari secondari che possono legare i recettori nel fegato e nei muscoli. Gli acidi biliari, oltre alla loro funzione correlata all'assorbimento dei lipidi e del metabolismo del colesterolo, possono funzionare come integratori di funzioni metaboliche, attivando recettori ormonali come il recettore del farnesoide X (FXR), che protegge dall'aumento di peso corporeo e dalla deposizione di grasso epatico e muscolare. Nell'uomo, s'ipotizza che gli acidi biliari possano aumentare il dispendio energetico nei muscoli.

Un altro fatto che supporta la connessione asse muscolo-microbiota è il cambiamento che l'esercizio produce nel profilo degli acidi grassi a catena corta (SCFA), poiché il butirato SCFA ha la capacità di inibire le deacetilasi dell'istone e successivamente ha un impatto sulla regolazione genica, sulla modulazione immunitaria, sulla soppressione del cancro, sulla cellula differenziazione, regolazione della barriera intestinale, riduzione dello stress ossidativo, controllo della diarrea, sensibilità viscerale e modulazione della motilità intestinale.

D'altra parte, gli SCFA prodotti dal microbiota sono in grado di attivare l'AMPK nel muscolo. L'AMPK controlla l'attività di vari fattori implicati nella regolazione dei livelli di colesterolo e nel metabolismo dei lipidi e del glucosio nel muscolo. L'attivazione di AMPK nel muscolo da parte degli SCFA può avvenire direttamente aumentando il rapporto AMP / ATP e / o indirettamente attraverso il pathway della leptina Ffar2, ma la misura in cui l'attivazione di AMPK è regolata per ogni pathway in vivo è ancora sconosciuta. Inoltre, gli SCFA attraverso i recettori Ffar2 / 3 nel colon aumentano nel plasma il PYY (un ormone della sazietà) che rafforza l'azione dell'insulina sullo smaltimento del glucosio nel muscolo e nel tessuto adiposo.

Un'altra via attraverso la quale il muscolo e il microbiota possono essere in comunicazione è attraverso l'attivazione dei TLR nel muscolo da parte del lipopolisaccaride (LPS) dalla membrana dei batteri. I muscoli esprimono i recettori TLR4 e TLR5 che potrebbero essere attivati circolando LPS e i cui livelli dipendono dalla composizione del microbiota intestinale. La stimolazione dei TLR di LPS dalla membrana di alcuni tipi batterici innesca la produzione

di citochine infiammatorie nel muscolo attraverso l'attivazione del fattore NF-kB. Infatti, l'iniezione di LPS nei topi ha causato atrofia muscolare attraverso i recettori TLR4. L'esercizio fisico acuto e cronico nei ratti con una dieta ricca di grassi ha indotto un'importante soppressione nella via di segnalazione TLR4 nel fegato, nei muscoli e nel tessuto adiposo, riducendo i livelli sierici di LPS e migliorando la segnalazione e la sensibilità dell'insulina.

Un aumento della produzione d'immunoglobuline A (IgA) e un numero ridotto di cellule B e T-CD4, è stato osservato nell'intestino di animali che eseguivano un esercizio moderato a lungo termine rispetto ai topi sedentari. Quest'aumento può incrementare la resistenza dei topi esercitati, alle infezioni da agenti patogeni intestinali, così come la resistenza alla colonizzazione da parte del microbiota commensale, influenzando in ultima analisi la composizione del microbiota.

Durante l'attività fisica, miochine (citochine e altri peptidi) esercitando un effetto paracrino ed endocrino, sono rilasciate dalle fibre muscolari. Le cellule muscolari sono in grado di produrre IL-6 da sole, aumentando fino a 100 volte i livelli circolanti di questa citochina durante l'esercizio fisico. L'IL-6 circolante sembra avere un duplice effetto: un effetto legato al metabolismo, in cui l'IL-6 agisce aumentando l'ossidazione dei grassi e l'assorbimento di glucosio attraverso la fosforilazione di AMPK, ma anche un effetto anti-infiammatorio, poiché IL-6 prodotto durante l'esercizio attiva la secrezione di citochine anti-infiammatorie IL-10, IL-1ra e TNF-R, proteggendo dalle malattie croniche associate a infiammazione di basso grado. È noto che il microbiota è alterato durante malattie infiammatorie come le malattie infiammatorie intestinali, le malattie cardiovascolari e il diabete; tuttavia, se l'IL-6 o altre miochine rilasciate dal muscolo potrebbero avere un impatto sul microbiota è un argomento totalmente inesplorato.

Un altro fattore in base al quale l'esercizio fisico potrebbe causare cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale è la perdita di peso che a volte è associata all'esercizio fisico. La diversità e la composizione del microbiota d'individui obesi differiscono dal microbiota dai non obesi. Tuttavia, la natura di questi cambiamenti e il modo in cui sono prodotti sono ancora sconosciuti.

I batteri commensali sono in grado di segregare ormoni e neurotrasmettitori (epinefrina, acetilcolina, istamina, serotonina, acido gamma aminobutirrico) che possono indurre cambiamenti a livello cerebrale e, a sua volta, i batteri hanno recettori per questi ormoni, quindi possono comunicare con il cervello ospite. L'attivazione dell'asse HPA produce cambiamenti in alcune popolazioni di batteri e questi possono produrre ormoni che modificano il comportamento dell'ospite. Quest'asse di comunicazione consente a determinati stimoli, di rilascio di ormoni, come lo stress, di modificare il microbiota intestinale. Lo stress fisico e psicologico, provocano l'attivazione dell'asse HPA e il rilascio di vari ormoni (corticotropina, cortisolo, noradrenalina, adrenalina, dopamina) e la disbiosi del microbiota intestinale. La liberazione del fattore di rilascio della corticotropina (CRF) provoca cambiamenti nella secrezione acida gastrica, nella motilità gastrointestinale e nella produzione di muco che probabilmente influenza il microbiota intestinale. Cambiamenti sono stati trovati nel microbiota intestinale degli studenti universitari in una situazione stressante come il periodo di esame. Inoltre, elevati livelli plasmatici di noradrenalina a causa dello stress, hanno un impatto sul microbiota intestinale aumentando la virulenza dei patogeni enterici come la *Salmonella enterica* sierotipo *typhimurium* ed *E. coli*. Nell'attività fisica, lo stress fisico e l'omeostasi accadono quando il corpo supera il 60% del volume massimo di ossigeno (VO₂max) o la durata dell'esercizio supera i 90 minuti, anche se l'intensità non supera il 40% VO₂max, producendo un'attivazione dell'asse HPA e del rilascio di ormoni che è più rilevante all'aumentare dell'intensità dell'esercizio. Oltre allo stress fisico, gli atleti nei periodi pre-competizione soffrono di stress psicologico elevato che attiva anche l'attivazione dell'asse HPA. Tutto questo indica che il rilascio di ormoni che avvengono durante l'esercizio fisico potrebbe modificare il profilo microbiota dei soggetti che praticano l'esercizio fisico a determinate intensità o durate. Tuttavia, sono necessari studi per confermare questa ipotesi.

INTENSITA' DELL'ESERCIZIO FISICO E SALUTE INTESTINALE

L'intensità dell'esercizio può avere un ruolo chiave nell'influenzare il microbiota intestinale.

L'attività fisica, abbinata a indicazioni dietetiche, come quella perseguita da atleti professionisti, è associata a cambiamenti nella diversità e nella composizione microbica fecale rispetto a quella d'individui con uno stile di vita più sedentario.

Un recente studio della National University of Ireland ha valutato la capacità metabolica e lo stato intestinale di alcuni giocatori internazionali di rugby (16). Dallo studio è risultato che l'intestino degli atleti era metabolicamente più attivo dei sedentari con una modificazione della composizione della flora batterica intestinale; in particolare, c'era una maggiore diversità tra il phylum Firmicutes (come *Faecalibacterium prausnitzii*) che aiutava a mantenere un ambiente intestinale più sano. Gli atleti esaminati hanno inoltre mostrato livelli più elevati di butirrato, propionato e acetato. L'adeguata attività fisica praticata dagli atleti e le corrette scelte alimentari hanno influenzato la diversità microbica e migliorato fattori fisiologici che regolano la difesa e la salute degli esaminati.

Un'attività fisica troppo intensa può avere invece effetti opposti, come evidenzia uno studio pubblicato sul *Medicine Sport Science* (17). Gli atleti esaminati nello studio esposti a esercizi ad alta intensità mostravano una maggior presenza di sintomi gastrointestinali come crampi, diarrea, gonfiore, nausea e sanguinamenti intestinali. Questi problemi sono stati associati con alterazioni della permeabilità intestinale e diminuzione della funzione della stessa, condizione che porta a una maggior suscettibilità alle infezioni, alle malattie infiammatorie e autoimmuni, a causa del passaggio di agenti patogeni e tossine derivanti dall'intestino che entrano nel flusso sanguigno. La barriera intestinale, infatti, è particolarmente suscettibile allo stress psico-fisico, vista la velocità di replicazione delle cellule intestinali e il loro fabbisogno energetico.

Nello studio si discute anche sul potenziale dell'integrazione probiotica per contrastare un intestino permeabile indotto dall'esercizio. I probiotici sono integratori alimentari contenenti microrganismi vivi, in genere batteri dell'acido lattico, che potrebbero offrire effetti positivi sull'intestino dell'atleta e sull'intera salute. Alcuni risultati promettenti dimostrano benefici per l'uso probiotico sul sistema immunitario dell'atleta. Esiste anche la prova che l'integrazione probiotica può influire positivamente sull'integrità della barriera intestinale nelle malattie acute.

In questo studio (18) sono riassunte le conoscenze attuali e la letteratura recente sull'associazione tra esercizio e microbiota intestinale ed esplora la fattibilità del “Tai Chi” per migliorare composizione e funzione del microbiota intestinale. Il Tai Chi è un esercizio che integra arte marziale, respirazione profonda e mediazione e ha vari effetti benefici per la salute. Il Tai Chi ha effetti benefici sui rischi cardiovascolari, funzione immunitaria, sindromi dolorose e stati psicologici; ha dimostrato che migliora la pressione sanguigna, il profilo lipidico nel siero, la depressione e l'umore nei pazienti con malattie cardiovascolari, inoltre ha un effetto benefico sulla mobilità e sull'equilibrio dei pazienti con ictus e malattia di Parkinson e sembra che possa essere efficace per migliorare la salute e la qualità della vita nei pazienti con disturbi muscoloscheletrici, malattie respiratorie e per alleviare i sintomi correlati alla malattia e al trattamento in pazienti oncologici. Si tratta di un esercizio con intensità moderata che migliora la funzione immunitaria (migliorando la sensibilità dei recettori toll-like che riconoscono il DNA batterico e attraverso la produzione di butirato) e l'infiammazione dell'intestino (mediato da varie citochine, come IL-6, TNF- α e IL-10). Il Tai Chi può anche influenzare il microbiota intestinale attraverso la modulazione vagale e la mediazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (in particolare riducendo i livelli di cortisolo salivare) che ha un ruolo chiave nella modulazione della vulnerabilità psicofisiologica dei pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Prove crescenti suggeriscono che esistono interazioni bidirezionali (cross-talk) tra il microbiota intestinale e disturbi neuropsichiatrici (19). Sebbene il meccanismo sottostante non sia chiaro, gli effetti psicosociologici del Tai Chi possono essere associati con il cambiamento del microbiota intestinale (20).

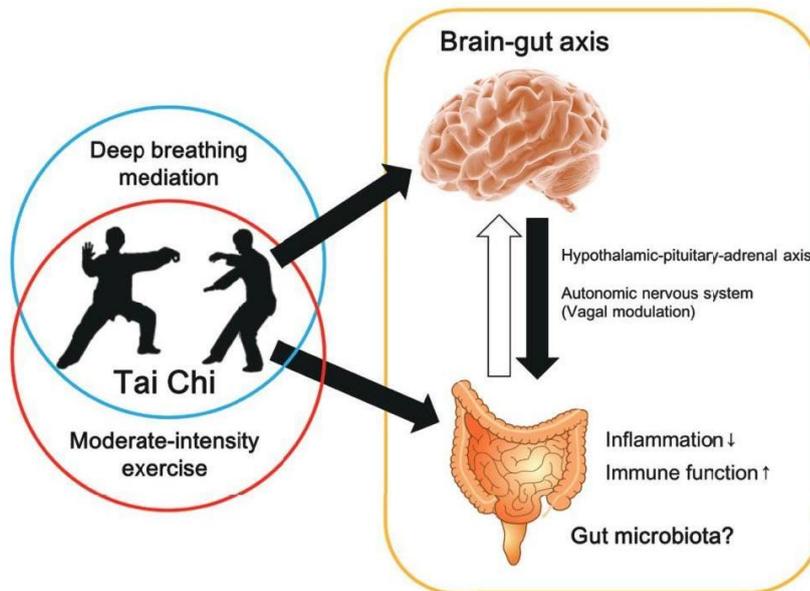


Immagine 6. Cross-talk tra Tai Chi e asse cervello-intestino

TEST GENETICO MICROBIOTA INTESTINALE

Il test è stato progettato utilizzando il gene rRNA 16S come target e i primers di amplificazione per PCR e rilevamento di sonde per idrolisi, che aumentano la specificità di ciascun dosaggio. Ogni piastra di matrice di DNA microbico qPCR può analizzare 2 campioni contemporaneamente. Sono inclusi saggi Pan - bacteria che rilevano un'ampia gamma di specie batteriche che servono come controlli positivi per la presenza di DNA batterico, e il test Positive PCR Control è incluso per verificare la presenza d'inibitori della PCR o l'efficienza della reazione a catena della polimerasi. I test sono forniti con l'appropriato Microbial qPCR Master Mix e Microbial DNA Free Water. La semplicità del formato del prodotto e la procedura operativa consentono di routine, uno screening sistematico e affidabile delle patologie batteriche associate al disturbo metabolico da campioni in qualsiasi laboratorio di ricerca con accesso a uno strumento PCR in tempo reale.

La matrice dei disturbi metabolici di DNA qPCR microbico è uno strumento di ricerca utilizzato per lo screening o la profilazione riguardante i batteri provenienti da campioni d'intestino, associati a obesità, diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica e altre malattie correlate. L'identificazione è il determinare la presenza o assenza del microbo nel campione che richiede l'esecuzione di un controllo dei modelli durante l'analisi. La profilazione, determina invece, l'espressione relativa del microbo in due o più condizioni sperimentali per le quali sono necessari eseguire un campione di riferimento e un normalizzatore (fornito da QIAGEN).

Questa matrice contiene test per 45 specie batteriche, e offre ai ricercatori un modo conveniente per rilevare e monitorare rapidamente l'arricchimento di specie batteriche associate a disordini metabolici nelle feci o altri campioni che provengono dall'intestino.

Lo scopo del test è di verificare, l'attuale stato microbico intestinale nel sottoscritto, sportivo da sempre, che svolge ormai da anni un allenamento di Resistance Training 3-4 volte a settimana e una dieta finalizzata alla ricomposizione corporea (essendo agonista a livello mondiale di Natural Body Building), in modo da mantenere una flora batterica eubiotica,

tramite correzioni nell'assunzione dei macronutrienti ed eventuale terapia specifica con probiotici.

Il Test è stato eseguito presso l'Istituto Medicina Biologica di Milano "IMBIO" (www.imbio.it - www.imbiolab.com - www.alcat.it) mediante prelievo di 2 campioni fecali (in genere consigliato per verificare la presenza di flora eubiotica rispetto a quella patogena), indicato per chi vuole una terapia probiotica personalizzata o che hanno problemi di motilità, fermentazione o comunque di disbiosi e difficoltà nel controllo del peso.

BATTERI PATOGENI ANALIZZATI:

• *Abiotrophia Defectiva*, *Anaerotruncus Colihominis*, *Bacteroides Eggerthii*, *Bacteroides Fragilis*, *Bacteroides Ovatus*, *Collinsella Aerofaciens*, *Coprococcus Comes*, *Desulfovibrio Desulfuricans*, *Desulfovibrio Piger*, *Desulfovibrio Vulgaris*, *Dorea Formicigenerans*, *E. Coli*, *Fergusonii-Shigella Boydii*, *Finegolda Magna*, *Haemophilus Parainfluenzae*, *Parabacteroides Distasonis*, *Parabacteroides Merdae*, *Peptoniphilus Asacchoroliticus*, *Peptostreptococcus Anaerobius*, *Prevotella Copri*, *Ruminococcus Gnavus*, *Ruminococcus Torques*, *Sporobacter Termiditis*, *Streptococcus Anginosus*, *Streptococcus Mutans*.

BATTERI PROBIOTICI ANALIZZATI:

• *Akkermansia Muciniphila*, *Alistipes Putredinis*, *Bacteroides Coprocola*, *Bacteroides Intestinalis*, *Bacteroides Vulgatus*, *Bifidobacterium Adolescentis*, *Bifidobacterium Bifidum*, *Bifidobacterium Breve*, *Bifidobacterium Longum*, *Blautia Hydrogenotrophica*, *Coprococcus Eutactus*, *Eubacterium Rectale*, *Faecalibacterium Prausnitzii*, *Lachnobacterium Bovis*, *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Crispatus*, *Lactobacillus Gasseri*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Salivarius*, *Streptococcus Thermophilus*, *Subdoligranulum Variabile*.

REFERTO MEDICO “MICROBIOTA - Metabolic Disorder”

ELENCO DEI MICRORGANISMI ANALIZZATI E RILEVATI (ordine alfabetico).

BATTERI PATOGENI

ANAEROTRUNCUS COLIHOMINIS

È un batterio anaerobio, non mobile, avente morfologia bastoncellare, Gram negativo.

Produce indolo dal triptofano e utilizza il glucosio e mannosio come principale fonte energetica. Può causare batteriemie in caso di deficit del sistema immunitario.

BACTEROIDES OVATUS

Batterio appartenente al phylum dei Bacteroidetes. Dalla recente letteratura scientifica è stato identificato come la **principale causa della risposta anticorpale sistemica nei casi di IBS.**

COLLINSELLA AEROFACIENS

Commensale umano, noto per la sua capacità di fermentare una vasta gamma di carboidrati, compreso l'amido, con conseguente formazione di prodotti come idrogeno e etanolo. **Un suo eccesso aumenta la presenza di gas intestinale.**

DESULFOVIBRIO PIGER

Batterio Gram-negativo, solfo-riduttore appartenente alla famiglia delle Desulfovibrionaceae, phylum Proteobacteria. La presenza eccessiva di questo microorganismo è **collegato con sintomatologie infiammatorie intestinali (IBD)**.

DOREA FORMICIGENERANS

è una specie di batterio appartenente alla famiglia delle Clostridiaceae. **E' particolarmente presente in soggetti con steatosi epatica di origine non alcolica.**

E. COLI, FERGUSONII-SHIGELLA BOYDII

Microorganismi patogeni opportunisti coinvolti in **diverse patologie infiammatorie intestinali**. In particolare, E. coli risulta essere molto presente in soggetti obesi o con sindrome da intestino irritabile (IBS).

FINEGOLDA MAGNA

Batterio appartenente alla famiglia delle Peptostreptococcaceae, phylum Firmicutes. La sua **crescita eccessiva può portare a batteriemie, lesioni viscerali e cutanee**. E' inoltre stato isolato in soggetti affetti da infezioni da protesi articolari.

HAEMOPHILUS PARAINFLUENZAE

Batterio appartenente al phylum Proteobacteria, responsabile di **patologie infettive localizzate preferenzialmente al tratto respiratorio e alle meningi**. **Dà infezioni potenzialmente gravi soprattutto nei bambini.**

PARABACTEROIDES DISTASONIS

Microorganismo appartenente al phylum dei Bacteroidetes. Sono **patogeni opportunisti che possono causare gravi infezioni**, di solito in combinazione con altri batteri aerobi e anaerobi.

PARABACTEROIDES MERDAE

Microorganismo appartenente al phylum dei Bacteroidetes. Sono presenti soprattutto nella **flora batterica di soggetti affetti da diabete di tipo 2 e da sindrome da intestino irritabile (IBS).**

PEPTOSTREPTOCOCCUS ANAEROBIUS

Microorganismo appartenente alla famiglia delle Peptostreptococcaceae, phylum Firmicutes. In condizioni di immunodepressione possono dare origine a infezioni sistematiche innescando dei **focus infettivi in diverse aree del corpo tra cui: cervello, collo, fegato, seno, polmoni, sistema nervoso centrale, torace, addome, pelvi, pelle, ossa, articolazioni e tessuti molli.**

BATTERI POSITIVI

AKKERMANSIA MUCINIPHILA

Il batterio è naturalmente presente nel tubo digerente umano e rappresenta il 3-5% della normale flora batterica intestinale, tuttavia **la sua presenza diminuisce negli obesi.** Si pensa che il batterio possa aumentare lo spessore della parete intestinale, con conseguente minore assorbimento del cibo. **I ricercatori hanno scoperto che Akkermansia muciniphila potrebbe essere utilizzato per combattere l'obesità e il diabete di tipo 2.** Lo studio è stato condotto con topi sovralimentati per diventare tre volte più grassi del normale. Ai topi obesi è stato successivamente fatto assumere il batterio, e ciò ha ridotto il grasso dei topi della metà senza alcuna modifica alla dieta.

ALISTIPES PUTREDINIS

Batterio appartenente alla famiglia delle Rikenellaceae, phylum Bacteroidetes. Risulta essere **poco presente in soggetti obesi e affetti da diabete di tipo II (alimentare).**

BACTEROIDES VULGATUS

E' un bacillo gram-negativo, asporigeno, appartenente alla normale flora batterica residente umana. E' coinvolto in numerose attività metaboliche e può fornire un certo livello di **protezione da agenti patogeni invasivi**.

BIFIDOBACTERIUM ADOLESCENTIS

Batterio gram-positivo appartenete al phylum degli Actinobacteria. E' un organismo **normalmente presente nella flora intestinale umana di un soggetto sano**. La sua colonizzazione avviene fin dalla nascita. Tende a decrescere in età adulta e in tarda età a causa di fattori come la dieta, lo stress e l'assunzione di antibiotici.

BIFIDOBACTERIUM LONGUM

Batterio gram-positivo, anaerobico, appartenete al phylum degli Actinobacteria. E' un **commensale umano ed è considerato uno dei primi colonizzatori del tratto gastrointestinale dei neonati**. Diversi ceppi di questo batterio, assunti come probiotico, svolgono varie funzioni protettive.

EUBACTERIUM RECTALE

Batterio appartenente al phylum dei Firmicutes. Si pensa possa svolgere un **ruolo benefico nel mantenimento della normale ecologia dell'intestino crasso**, grazie alla produzione di sostanze chimiche come l'acido butirrico, che agiscono come inibitore per la crescita di altri batteri.

FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII

Microorganismo commensale appartenente alla famiglia delle Ruminococcaceae, phylum Firmicutes. La sua presenza svolge un **ruolo protettivo nel mantenimento del corretto ecosistema intestinale**. E' scarsamente presente in soggetti affetti da sindrome da intestino irritabile (IBS) e diabete tipo 2.

LACTOBACILLUS GASSERI

Batterio appartenente alla famiglia delle Lactobacillaceae, phylum Firmicutes. Microorganismo commensale utilizzato anche come agente probiotico. **Fornisce protezione da organismi patogeni.** Particolarmente presente in soggetti non obesi.

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS

Batterio appartenente alla famiglia delle Lactobacillaceae, phylum Firmicutes. Microorganismo commensale utilizzato anche come agente probiotico. Si localizza prevalentemente nella zona del colon. **Tra le numerose azioni benefiche vi è anche quella di contrastare agenti patogeni come Candida spp.**

STREPTOCOCCUS THERMOPHILUS

Batterio appartenente alla famiglia delle Streptococcaceae, phylum Firmicutes. E' un microrganismo termofilo la cui temperatura ottimale di crescita è compresa fra i 37 e i 42 °C. È termotollerante in quanto può resistere a trattamenti di termizzazione e di pastorizzazione a 62 °C per 20-30 minuti. **E' un normale commensale della flora batterica umana, anche se risulta essere particolarmente presente in soggetti affetti da sindrome metabolica.**

INDICAZIONI DIETETICHE DELL' ISTITUTO DI MEDICINA BIOLOGICA "IMBIO"

Cereali:

Privilegiare i cereali integrali, sono una fonte di fibra e nutrienti come antiossidanti, vitamine, minerali, lignani, grassi polinsaturi, proteine.

Nei cereali raffinati, il processo di lavorazione, toglie gli strati esterni e rimangono solo amido e proteine. Evitare di lasciare i cereali cotti nelle pentole per molto tempo, si possono modificare nutrienti degli alimenti. Privilegiare, per chi è intollerante al glutine, i cereali che ne sono privi: riso, miglio, quinoa, grano saraceno, amaranto.

Frutta secca e semi oleaginosi:

Sesamo (ricco di calcio), mandorle, noci, nocciole, uvetta sultanina (riduce il senso di fame), semi in particolare quelli di lino (ricchi di omega3) e olio extravergine di oliva (anch'esso ricco di omega3 e vitamine). Il Tè: tè nero, tè verde, tè bianca (ottimo per chi soffre di gastrite), il tè sencha è un potente anti-tumorale, inibisce la crescita di cellule maligne.

Legumi:

Sono ricchi in proteine nobili altamente digeribili e con basso indice proliferativo. Aumentano il senso di sazietà, sono ipocalorici, abbassano la glicemia e l'insulina, favoriscono il transito intestinale grazie alle fibre naturalmente presenti. **BISOGNA CONSUMARE UN TIPO DI LEGUME PER VOLTA.** Il sale è meglio aggiungerlo a fine cottura. Non farli disfare a fine cottura, mantenerli leggermente indietro. Masticarli molto bene, come tutti i cibi, per evitare fastidiosi gonfiori. Consumati con i cereali integrali sono una ottima fonte di proteine, carboidrati vegetali e nutrienti allo stesso tempo. Rallentano l'assorbimento degli zuccheri, assorbono le sostanze nocive che si formano nell'intestino (le amine biogene). Si possono consumare freschi, o secchi. **NON CONSUMARE LEGUMI COTTI E CONFEZIONATI IN LATTINA, SONO ADDIZIONATI CON LO ZUCCHERO,** come quasi sempre hanno i piselli in lattina, oltre a rilasciare sostanze tossiche (bisfenolo).

Pesce:

Ricchi di omega3 e vitamina D. Da privilegiare acciuga, aguglia, cernia, dentice, latterino, merluzzo o nasello, ombrina, pagello, orata, sarago, sardina, sgombro, branzino o spigola.

Frutta e verdura:

La frutta sempre di stagione, frutti di bosco (ricchi di antiossidanti, i polifenoli), mela, melone, albicocche, pesche, mandarini, kiwi, papaya, pera, banana, e tutti i frutti stagionali.

Verdure, scegliere sempre le verdure di stagione, tra le più utilizzate in prevenzione e durante le terapie, le crucifere (cavolfiore, cavolo, broccoletti, crauti, verza), sedano, finocchio, zucchine, cetriolo, spinaci, lattuga e insalata varia, radicchio rosso, fiori di zucca e altre verdure regionali. Si possono cucinare: scottate, bollite, fritte, a vapore, soffritte, a pressione al forno. La cottura non deve cambiare il colore della verdura, in questo modo le sostanze nutritive sono presenti ancora nella verdura. Come ad esempio, il licopene nel pomodoro si assorbe meglio dopo la cottura, come il beta carotene contenuto nelle carote. Sono un'ottima fonte di vitamine, minerali e nutrienti indispensabili per il mantenimento della salute.

STAGIONALITA' FRUTTA:

GENNAIO Arance, kiwi, mandarini, pompelmi.

FEBBRAIO Arance, kiwi, mandarini.

MARZO Arance, kiwi, mandarini **APRILE** Arance, fragole, kiwi.

MAGGIO Arance, ciliegie, fragole, kiwi.

GIUGNO Albicocche, ciliegie, fragole, melone, pesche.

LUGLIO Albicocche, anguria, ciliegie, fichi, fragole, lamponi, meloni, mirtilli, pesche, pesche noci, prugne.

AGOSTO Albicocche, anguria, fichi, fragole, lamponi, meloni, mirtilli, more, pere, pesche, pesche noci, prugne.

SETTEMBRE Fichi, fichi d'india, mele, pere, pesche, pesche noci, prugne, uva.

OTTOBRE Mele, pere, uva.

NOVEMBRE Arance, kiwi, mandarini.

DICEMBRE Arance, kiwi, mandarini, pompelmi.

STAGIONALITA' VERDURA:

GENNAIO Bietola, carciofo, carota, broccolo, cavolfiore, cavoli, cicoria, finocchio, funghi, patata, prezzemolo, radicchio, rapa, spinacio, zucca.

FEBBRAIO Bietola, carciofo, carota, broccolo, cavolfiore, cavoli, cicoria, finocchio, funghi, patata, prezzemolo, radicchio, rapa, sedano, spinacio, zucca.

MARZO Asparago, bietola, carciofo, carota, broccolo, cavolfiore, cavoli, cicoria, cipolline, finocchio, funghi, insalata, patata, prezzemolo, radicchio, rapa, sedano, spinacio.

APRILE Aglio, asparago, bietola, carciofo, carota, cavolfiore, cavoli, cicoria, cipolline, finocchio, funghi, patata, prezzemolo, radicchio, sedano, spinacio, zucca.

MAGGIO Aglio, asparago, bietola, carota, cavoli, cicoria, fagioli, fagiolini, fava, finocchio, funghi, insalata, patata, pisello, pomodoro, prezzemolo, radicchio, rapa, sedano, spinacio.

GIUGNO Aglio, asparago, bietola, carciofo, carota, cetriolo, cavoli, cicoria, fave, fagioli, funghi, insalata, patata, peperone, pisello, pomodoro, prezzemolo, radicchio, rapanello, sedano, zucchini.

LUGLIO Aglio, bietola, carota, cetriolo, cavoli, cicoria, fave, fagioli, funghi, insalata, melanzane, patata, peperone, pomodoro, prezzemolo, radicchio, rapanello, sedano, zucchini.

AGOSTO Aglio, bietola, carota, cetriolo, cavoli, cicoria, fagioli, funghi, insalata, melanzane, patata, peperone, pomodoro, prezzemolo, radicchio, sedano, zucca, zucchini.

SETTEMBRE Aglio, bietola, broccoli, carota, cetriolo, cavoli, cicoria, fagioli, funghi, insalata, melanzane, patata, peperone, pomodoro, prezzemolo, radicchio, rapanello, sedano, spinacio, zucca, zucchini.

OTTOBRE Aglio, bietola, broccoli, carota, cavoli, cavolfiore, cicoria, finocchio, funghi, insalata, melanzane, patata, peperone, prezzemolo, radicchio, rapanello, rapa, sedano, spinacio, zucca.

NOVEMBRE Aglio, bietola, broccoli, carota, cavoli, cavolfiore, cicoria, funghi, finocchio, insalata, patata, prezzemolo, radicchio, sedano, spinacio, zucca.

DICEMBRE Bietola, broccoli, carota, cavoli, cicoria, fagioli, finocchio, funghi, insalata, patata, prezzemolo, radicchio, rapa, spinacio, zucca.

CONCLUSIONI

I dati disponibili sostengono che, l'attività fisica sembra essere un fattore ambientale che può determinare cambiamenti nella composizione microbica intestinale sia qualitativa sia quantitativa con possibili benefici per l'ospite. Infatti, la diversità di microflora stabile e arricchita è indispensabile per l'omeostasi e la normale fisiologia intestinale, contribuendo anche alla segnalazione adeguata lungo l'asse cervello-intestino e allo stato sano dell'individuo. L'esercizio è in grado di arricchire la diversità della microflora, migliorare il rapporto Bacteroides-Firmicutes che potrebbe potenzialmente contribuire a ridurre peso, patologie associate all'obesità e disturbi gastrointestinali, stimolare la proliferazione di batteri che possono modulare l'immunità della mucosa e migliorare le funzioni di barriera, con conseguente riduzione dell'incidenza di obesità e malattie metaboliche e per stimolare i batteri capaci di produrre sostanze che proteggono dai disturbi gastrointestinali e dal cancro del colon (come gli SCFA). Pertanto, l'attività fisica può essere utilizzata come trattamento per mantenere l'equilibrio della microflora o per riequilibrare la sua eventuale disbiosi, ottenendo così un miglioramento dello stato di salute. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per comprendere appieno i meccanismi che determinano i cambiamenti nella composizione e nelle funzioni della microflora causate dall'esercizio e tutti i loro effetti correlati. Inoltre, le alterazioni indotte dall'attività fisica sul microbiota, potrebbero essere utilizzato per cercare nuovi approcci nel trattamento delle malattie metaboliche e infiammatorie in cui il microbiota gioca un ruolo fondamentale.

BIBLIOGRAFIA

1. Piccini F, Alla scoperta del microbioma umano: Flora batterica, nutrizione e malattie del progresso. Fabio Piccini. Edizione del Kindle.
2. Sender R, Fuchs S, Milo R (2016) Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology* 14(8): e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
3. Sommer F, Bäckhed F (2013) The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013 Apr;11(4):227-38. doi: 10.1038/nrmicro2974.
4. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell.* 2012;148(6):1258-1270. doi:10.1016/j.cell.2012.01.035.
5. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal.* 2017;474(11):1823-1836. doi:10.1042/BCJ20160510.
6. Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (4):817–823.
7. Wegienka G, Havstad S, Zoratti EM, et al. Regulatory T cells in prenatal blood samples: variability with pet exposure and sensitization. *J Reprod Immunol.* 2009; 81 (1):74–81.
8. Schaub B, Liu J, Höppler S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):774–782.

9. de Meer G, Janssen NAH, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy*. 2005;60(5):619–625.
10. Aichbhaumik N, Zoratti EM, Strickler R, et al. Prenatal exposure to household pets influences fetal immunoglobulin E production. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(11):1787–1794.
11. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol*. 1998;160(10):4730–4737.
12. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:752–760.
13. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):709–714.
14. Monda V, Villano I, Messina A, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:3831972. doi:10.1155/2017/3831972.
15. Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? *Frontiers in Physiology*. 2016;7:51. doi:10.3389/fphys.2016.00051.
16. Barton W, Penney NC, Cronin O, Garcia-Perez I, Molloy MG, Holmes E, Shanahan F, Cotter PD, O'Sullivan O. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018 Apr;67(4):625-633. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313627. Epub 2017 Mar 30.
17. Lamprecht M, Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med Sport Sci*. 2012;59:47-56. doi: 10.1159/000342169. Epub 2012 Oct 15.

18. Hidetaka Hamasaki. Exercise and gut microbiota: clinical implications for the feasibility of Tai Chi. Hamasaki Clinic, 2-21-4 Nishida, Kagoshima 890-0046, Japan.
19. Li G, Yuan H, Zhang W. Effects of Tai Chi on health related quality of life in patients with chronic conditions: a systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2014; 22(4): 743–755.
20. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: a review. *Brain Behav Immun.* 2017; Epub ahead of print.